

SUSTAINABLY RELEASING PHARMACEUTICALLY PREPARED COMPOSITION

Publication number: JP11199514

Publication date: 1999-07-27

Inventor: UENO SHINOBU; KAWASHIMA JUNICHI; IINUMA KATSU HARU; TOMOSAWA TAKASHI; SAITO YUJI; ITO MASAKO

Applicant: MEIJI SEIKA KAISHA; TAISEI CORP

Classification:

- **international:** A61K9/70; A61K47/30; A61K47/34; A61K9/70; A61K47/30; A61K47/34; (IPC1-7): A61K47/30; A61K9/70

- **european:** A61K9/70B; A61K47/34

Application number: JP19980004640 19980113

Priority number(s): JP19980004640 19980113

Also published as:



EP0945137 (A1)

CA2259098 (A1)

[Report a data error here](#)

Abstract of JP11199514

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a pharmaceutically prepared composition which allows easy control of release of a biologically active substance by including, as a base, a specific polymer which is biodegradable in vivo. **SOLUTION:** This composition is obtained by including a hydroxyalkanoic acid copolymer consisting of a 3-hydroxybutyric acid (3HB) unit and a 4-hydroxybutyric acid (4-HB) unit, and a biologically active substance (e.g. antibiotic and antiplatelet drug). It is preferable that the 3-HB component: 4-HB component ratio of the copolymer is (10:90)-(40:60). Preferably the copolymer is obtained by making a microorganism produce. An easily available such microorganism includes *Comamonas acidovorans* IFO 13582. It is preferable to mold the composition by dissolving the copolymer and the biologically active substance in a solvent, mixing the solution to homogeneity, followed by molding the obtained solution into various shapes of pharmaceutical preparation. Preferably the solvent is 2-methylpropane. Preferably the shape of pharmaceutical preparation is a sheet having a thickness of 0.01-0.5 mm.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-199514

(43) 公開日 平成11年(1999) 7 月27日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I
A 6 1 K 47/30		A 6 1 K 47/30 C
9/70	3 6 3	9/70 3 6 3

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平10-4640

(22) 出願日 平成10年(1998) 1 月13日

(71) 出願人 000006091

明治製菓株式会社
東京都中央区京橋 2 丁目 4 番16号

(71) 出願人 000206211

大成建設株式会社
東京都新宿区西新宿一丁目25番 1 号

(72) 発明者 上野 忍

神奈川県小田原市栢山788 明治製菓株式
会社薬品技術研究所内

(72) 発明者 川島 順市

神奈川県小田原市栢山788 明治製菓株式
会社薬品技術研究所内

(74) 代理人 弁理士 平木 祐輔 (外 1 名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 徐放性製剤組成物

(57) 【要約】

【解決手段】 3-ヒドロキシ酪酸単位と4-ヒドロキシ酪酸単位とからなるヒドロキシアルカン酸共重合体及び生理活性物質を含有する徐放性製剤組成物。

【効果】 本発明の徐放性製剤組成物は、基剤であるP(3HB-co-4HB)中の3HB成分、4HB成分の比率、及び厚を変えて調製することで簡単に生理活性物質の放出率を制御することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 3-ヒドロキシ酪酸単位と4-ヒドロキシ酪酸単位とからなるヒドロキシアルカン酸共重合体及び生理活性物質を含有する徐放性製剤組成物。

【請求項2】 ヒドロキシアルカン酸共重合体における3-ヒドロキシ酪酸成分：4-ヒドロキシ酪酸成分の比率が1：99～90：10である請求項1記載の徐放性製剤組成物。

【請求項3】 ヒドロキシアルカン酸共重合体における3-ヒドロキシ酪酸成分：4-ヒドロキシ酪酸成分の比率が10：90～40：60である請求項1記載の徐放性製剤組成物。

【請求項4】 厚み0.01～0.5mmのシート状に成形してなる請求項1乃至3いずれか項記載の徐放性製剤組成物。

【請求項5】 生理活性物質が、抗生物質、抗真菌剤、抗高脂血症剤、循環器官用剤、抗血小板薬（血小板凝集抑制剤）、抗腫瘍剤、解熱剤、鎮痛剤、消炎剤、鎮咳去たん剤、鎮静剤、抗てんかん剤、抗潰瘍剤、抗うつ剤、抗アレルギー剤、強心剤、不整脈治療剤、血管拡張剤、降圧利尿剤、糖尿病治療剤、ホルモン剤、骨吸収抑制剤からなる群から選ばれる1種または2種以上である請求項1乃至4いずれか項記載の徐放性製剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、生理活性物質及び生体内分解性高分子化合物とを含有してなる生理活性物質の放出が制御される徐放性製剤組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】継続的な投与を必要とする薬物については従来より種々の放出制御製剤組成物が開発されている。これらの放出制御製剤組成物により、治療に必要な量の薬物を普通の製剤よりも長時間にわたって放出し、医薬の潜在的効力を有効に引き出すと共に投与回数を減少することが可能となり、患者の服用忘れによる薬効の消失や症状の悪化を防止することが出来るようになった。近年では徐放性製剤組成物として特に一定の率で薬物を放出することができ、薬物放出速度が実質的にゼロ次である放出制御製剤組成物が種々提案されている。

【0003】生体内分解性高分子物質及び生理活性物質を含有してなる徐放性製剤組成物としては種々なものが報告されており、生体内分解性高分子物質として例えば、ポリ乳酸、乳酸-グリコール酸共重合体、ヒドロキシ酪酸-グリコール酸共重合体（特公平1-57087号公報、WO94/10982公報、特開平8-151322号公報、特開平8-217691号公報）などが用いられている。また、3-ヒドロキシ酪酸重合体〔以下、P（3HB）という〕も、活性成分放出の制御された調節性ペプチドのマイクロカプセルや、ラステッドを含有するミクロスフェアに用いられることが知られてい

る（特開昭61-431119号公報、Drug Delivery System, 7(5) 367-371, 1992、同8(2), 131-136, 1993）。

【0004】しかし、これらの徐放性製剤組成物はその組成物が複雑で工業化が難しく、また生理活性物質の放出コントロールが実行しにくい等の問題点がある。生体内分解性高分子物質は、微生物によって分解可能な高分子物質である。そして、その例として3-ヒドロキシ酪酸単位（以下、3HB成分という）と4-ヒドロキシ酪酸単位（以下、4HB成分という）とからなるヒドロキシアルカン酸共重合体（以下、P（3HB-co-4HB）という）が挙げられ、この共重合体は、その共重合組成に応じて多様な性質を示すことから、生分解性プラスチック材料として大いに注目されている。しかしながら、これらのヒドロキシアルカン酸共重合体を利用した徐放性製剤組成物は報告されていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は生理活性物質の放出コントロールが容易な徐放性製剤組成物を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、生体内分解性高分子物質が徐放性基剤として有用であることを見出し本発明を完成するに至った。そして、生体内分解性高分子化合物としては、3-ヒドロキシ酪酸単位と4-ヒドロキシ酪酸単位とからなるヒドロキシアルカン酸共重合体（以下、P（3HB-co-4HB）という）が挙げられ、このP（3HB-co-4HB）中の3-ヒドロキシ酪酸（以下、3HBという）成分及び4-ヒドロキシ酪酸（以下、4HBという）の比率を種々変化させることにより生理活性物質の放出性を制御でき、また、成形する際の厚みによっても生理活性物質の放出性を制御できる。したがって、この徐放性製剤組成物は従来の徐放性製剤組成物に比して生理活性物質の放出、制御を容易に行うことができる利点を有する。

【0007】本発明は、3-ヒドロキシ酪酸単位と4-ヒドロキシ酪酸単位とからなるヒドロキシアルカン酸共重合体及び生理活性物質を含有する徐放性製剤組成物である。上記ヒドロキシアルカン酸共重合体における3-ヒドロキシ酪酸成分：4-ヒドロキシ酪酸成分の比率は1：99～90：10、好ましくは10：90～40：60である。また、上記徐放性製剤組成物には厚み0.01～0.5mmのシート状に成形してなるものも含まれる。

【0008】上記生理活性物質としては、抗生物質、抗真菌剤、抗高脂血症剤、循環器官用剤、抗血小板薬（抗血小板凝集抑制剤）、抗腫瘍剤、解熱剤、鎮痛剤、消炎剤、鎮咳去たん剤、鎮静剤、抗てんかん剤、抗潰瘍剤、抗うつ剤、抗アレルギー剤、強心剤、抗不整脈治療剤、血管拡張剤、降圧利尿剤、糖尿病治療剤、ホルモン剤、

骨吸収抑制剤からなる群から選ばれる1種または2種以上のものである。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明で使用するP(3HB-co-4HB)は、P(3HB-co-4HB)生産能を有する微生物であればいずれのものでも良い。たとえば、コマモナス(Comamonas)属、アルカリゲネス(Alcaligenes)属、ロドコッカス(Rhodococcus)属に属するものであって、P(3HB-co-4HB)生産能を有する微生物が挙げられる。

【0010】具体的には、コマモナス・アシドボランズ(Comamonas acidovorans)、アルカリゲネス ユートロファス(Alcaligenes eutrophus)、アルカリゲネス ラタス(Alcaligenes latus)、ロドコッカス(Rhodococcus)属に属する菌株等がある。入手容易な菌株としては、コマモナス アシドボランズ IFO 13582、アルカリゲネス・ユートロファス ATCC 17699、アルカリゲネス・ユートロファス ATCC 11599、アルカリゲネス・ラタス ATCC 29713、ロドコッカス sp. NCIMB40126、ロドコッカス sp. ATCC 19070 等がある。

【0011】上記微生物の菌体内にP(3HB-co-4HB)を蓄積させるには、微生物をその微生物の種類に応じた適当な培地に接種して、常法にしたがって培養して増殖させればよい。培地としては、これら微生物の培養に一般に使用している培地であればいずれのものも使用できるが、コマモナス属に属する微生物を用いる場合、炭素源としては、3-ヒドロキシ酪酸及び4-ヒドロキシ酪酸を使用する。その他の炭素源として、炭素原子数が偶数のアルカンジオール、γ-ブチロラクトン、4-アミノ酪酸等が例示される。その他、培地のpH、培養温度、培養時間等の培養条件も微生物の種類により適宜設定することができる。この際、条件を選択することにより、例えば培地に添加する炭素源の割合を変化させることにより、3HB成分及び4HB成分の比率が異なったP(3HB-co-4HB)を得ることができる(特開平5-336982、特願平9-193935)。

【0012】本発明において、P(3HB-co-4HB)生産能を持つ微生物の菌体内に蓄積された前記P(3HB-co-4HB)の抽出は、遠心分離又は濾過等により培養液から分離した微生物湿菌体に直接有機溶媒を加え、十分に混和することにより行う。更に好ましくは、上記抽出工程において有機溶媒を加えるにあたって、第一の有機溶媒として親水性の有機溶媒を加え十分に混和した後に、更にP(3HB-co-4HB)の抽出を行うための第二の有機溶媒を加えるとよい。この場合、湿菌体からそのまま有機溶媒で抽出すればよいので、菌体を乾燥する必要が無く、エネルギーコストの点から生産性、経済性に優れた方法であるといえる。また、本発明によればP(3HB-co-4HB)の4HBまたは3HB含有量と第二の有機溶媒との親和性の違い

により、比較的4HB分率の高いP(3HB-co-4HB)を選択的に抽出することができる。

【0013】本発明において、湿菌体に加えられる第一の有機溶媒は、親水性の溶媒であればよく、メタノール、エタノール、アセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-プロパノール、2-プロパノール、ジメチルスルホキシド、1,3-ジオキサン、1,4-ジオキサン等が例示され、これらの中で好ましいのはメタノール、エタノール、アセトニトリル、アセトンであり、更に好ましくはメタノールである。第二の有機溶媒は、P(3HB-co-4HB)の溶解性を持つ有機溶媒であれば良く、アセトン、酢酸エチル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、2-ブタノン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどが例示され、好ましくはアセトン、酢酸エチル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、2-ブタノンである。

【0014】第一の有機溶媒の使用量は、湿菌体100gに対して100ml~1Lであり、第二の有機溶媒の使用量は、湿菌体100gに対して400ml~3Lである。第一の有機溶媒を添加した後第二の有機溶媒を添加するまでの時間は、第一の有機溶媒が微生物菌体内に十分に浸透すれば問題なく、通常1時間から10時間が好ましい。また、第二の有機溶媒を添加した後の抽出時間は、通常1時間から48時間が好ましい。上記工程において混和する際の温度は特に限定はないが、添加する有機溶媒の沸点以下が好ましい。

【0015】菌体から上記P(3HB-co-4HB)を抽出した後、P(3HB-co-4HB)を回収するには、従来公知の方法で行うことができる。具体的には、上記菌体と有機溶媒の混合液から菌体残渣を濾過又は遠心分離により除去し、得られた抽出溶媒を貧溶媒と混合してP(3HB-co-4HB)を析出させることによってP(3HB-co-4HB)を回収することができる。貧溶媒の種類は特に限定されず、具体的にはメタノール、ヘキサン、ペンタン、水等が例示され、好ましくはメタノール及びヘキサンである。

【0016】P(3HB-co-4HB)は4HB成分の比率の増加と共に延性を示し、4HB成分の比率が60%を越えると弾性を示すようになる。共重合体中の4HB成分の比率の増加とともに結晶性が低下するため、組成を変えることにより多様な物性を示す素材を得ることが出来る。好ましくは4HB成分の比率が10~99%、好ましくは60~90%の共重合体が扱いやすい。また、4HB成分の比率によって薬物の放出率を制御することが可能であり、4HB成分の比率の増加と共に遅効性を示すことが明らかとなった。

【0017】本発明の徐放性製剤組成物は、適当な溶剤にP(3HB-co-4HB)及び生理活性物質を溶解後、攪拌して均一な溶液を調製し、各種製剤形に成形す

ることによって得られる。その際に必要に応じて適当な添加物（界面活性剤、可塑剤、脂質等）を添加することができる。上記の溶媒としては、P（3HB-co-4HB）を溶解することのできる溶剤であれば特に制限はなく、2-メチルプロパン、クロロホルム、アセトン、酢酸エチル、などが挙げられ、これらを単独または複数組み合わせて用いてもよいが、特に2-メチルプロパンが好ましい。

【0018】本発明に用いられる生理活性物質としては、その種類は特に限定されず、抗生物質、抗真菌剤、抗高脂血症剤、循環器用剤、抗血小板薬（血小板凝集抑制剤）、抗腫瘍剤、解熱剤、鎮痛剤、消炎剤、鎮咳去たん剤、鎮静剤、抗てんかん剤、抗潰瘍剤、抗うつ剤、抗アレルギー剤、強心剤、不整脈治療剤、血管拡張剤、降圧利尿剤、糖尿病治療剤、ホルモン剤、骨吸収抑制剤からなる群から選ばれる1種または2種以上が用いられる。ただし、これらの生理活性物質においては、前記溶剤に溶解される物質が望ましい。

【0019】生理活性物質の含有率は、P（3HB-co-4HB）のおよそ0.01%～2%程度であり、望ましくは0.01%～0.02%である。また、溶媒に対するP（3HB-co-4HB）の濃度は、所望するシートの厚みに応じて、厚い場合は高く、薄い場合は低いものとなるが、通常は1%～15%、望ましくは1.5%～12%である。1%より低いと均一な厚みが得られず、15%より高いと濃度不均一になる為、所望する効果が得られない。

【0020】P（3HB-co-4HB）及び生理活性

培地組成（脱イオン水1L中）

・炭素源	10g
条件1：3-ヒドロキシ酪酸ナトリウム0.5g＋ 4-ヒドロキシ酪酸ナトリウム9.5g	
条件2：3-ヒドロキシ酪酸ナトリウム1.5g＋ 4-ヒドロキシ酪酸ナトリウム8.5g	
条件3：3-ヒドロキシ酪酸ナトリウム3.0g＋ 4-ヒドロキシ酪酸ナトリウム7.0g	
・0.5M リン酸水素カリウム水溶液	39mL
・0.5M リン酸水素二カリウム水溶液	536mL
・2.0wt/V% 硫酸マグネシウム水溶液	1mL
・ミネラル溶液 ¹⁾	1mL
1) ミネラル溶液	
CoCl ₂	119.0mg
NiCl ₂	118.0mg
FeCl ₂	9.7g
CrCl ₂	62.2mg
CaCl ₂	7.8mg
CuSO ₄	156.4mg
を0.1N-HCl 1Lに溶解	

【0023】培養終了後、菌体を回収し凍結乾燥させた。ソックスレー抽出器（抽出液としてクロロホルム使

物質を前記溶剤に溶解後、攪拌して均一な溶液を調製し、各種製剤形に成形する。製剤形としては、顆粒状、カプセル状、錠剤形、ミクロスフェアなど特に制限はないが、特にシート状が好ましい。シート状に成形する方法としては、前記混合溶液を一定容量の底が平らな容器に分注し、結晶化が飽和になるまで室温に放置する。溶媒が蒸発することにより、シート状の放出制御システムが得られる。本発明の放出制御システムは、シート状に成形した際の厚みによって生理活性物質の溶出性が変動する。すなわち厚みが0.04mmでは溶出は即効となり、0.3mmでは遅効性となる。このことから、この厚みの組み合わせによって効果を持続させる事が可能である。

【0021】〔製造例〕ジャーファーマンター3基に、ポリペプトン（10g）、酵母エキス（5g）、塩化ナトリウム（5g）からなる培地（pH7.0）をそれぞれ1L添加し滅菌処理した。各ジャーファーマンターに凍結保存した菌体（コモナス アシドボランズIFO13582）の培養液10mLを無菌的に接種し、30℃で通気培養を開始した。なお、培養液のpHは、0.1%水酸化ナトリウムを用いて常時6.8から7.2に制御した。24時間経過後に増殖した細胞を遠心分離で回収し、以下に示すような3-ヒドロキシ酪酸ナトリウムの配合比を変えた3種類の混合炭素源を含む窒素制限の培地に切り替え、30℃で48時間通気培養を行った。

【0022】

用）を用いて乾燥菌体からポリエステルを抽出した。抽出液をろ過したエバポレーターで濃縮した後、ヘキサン

に添加してポリエステルを再沈させた。乾燥したポリエステル重量と抽出した菌体重量との比からポリエステル含量を算定した。またポリエステルの組成をガスクロマトグラフィおよび¹H-NMRスペクトルで決定した。結果を表1に示す。当該菌体は、炭素源である3-ヒドロキシ酪酸ナトリウムと4-ヒドロキシ酪酸ナトリウムの配合比を変えることにより組成の異なるP(3HB-co-4HB)を製造することができる。

【0024】

【表1】

条 件	ポリエステル含量(重量%)	共重合組成(モル%)	
		3HB	4HB
1	23	10	90
2	26	31	69
3	27	59	41

【0025】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明する。ただし、本発明の技術的範囲はこれらの実施例に限定されるものではない。

〔実施例1〕4HB成分の比率が90%のP(3HB-co-4HB)0.4g、1.6g、2.8gを25mlのジメチルエタンに溶解した各溶液に、アセトアミノフェンを0.005g添加し、完全に溶解した。次に該溶液を直径9cmのフラットシャーレに注入して結晶化が飽和になるまで水平なドラフト内に放置し、放出制御システム(シート)を調製した。これらシートの厚みはそれぞれ0.04mm、0.18mm、0.32mmで、これらシートについてpH1.2の酸性溶液に対する放出性試験を行った。試験は37℃恒温槽で50rpm振とう撹拌をし、適時サンプリングを行った。このサンプルについて240nmにあるアセトアミノフェンの最大吸光度を追跡した。放出性試験結果を以下の表2に示す。

【0026】

【表2】

シートの厚み	アセトアミノフェン放出率(%)			
	1時間	2時間	3時間	6時間
0.04mm	91.3	98.2	100	100
0.18mm	66.1	83.7	91.5	100
0.32mm	42.0	58.2	70.4	84.9

【0027】シートの厚みを変えることにより1時間経過後の薬物の放出率を40%から90%まで、又3時間経過後の薬物の放出率を70%から100%まで制御することが可能であることがわかる。

【0028】〔実施例2〕4HB成分の比率が90%、69%、41%のP(3HB-co-4HB)0.4gを25mlの溶媒に溶解し、各溶液にアセトアミノフェンを0.005g添加し、完全に溶解した。次に該溶液を直径9cmのフラットシャーレに注入して結晶化が飽和になるまで水平なドラフト内に放置し、厚みが0.03mmの放出制御システム(シート)を調製した。また比較例としてP(3HB)についても同様の操作を行い、厚みが0.03mmのシートを調製した。これらシートについて、実施例1と同様の放出性試験を行った。結果を以下の表3に示した。

【0029】

【表3】

高分子比率	アセトアミノフェン放出率(%)			
	1時間	2時間	3時間	6時間
P(3HB-co-90%4HB)	91.7	91.4	97.5	96.7
P(3HB-co-69%4HB)	60.2	85.2	97.3	98.2
P(3HB-co-41%4HB)	67.6	80.7	87.8	97.1
P(3HB)	4.9	7.8	10.2	14.4

【0030】表2からP(3HB-co-4HB)中の4HB成分の比率の異なるシートを用いることにより、薬物の放出率を制御することが可能であることがわかる。

【0031】

【発明の効果】本発明の徐放性製剤組成物は、基剤であるP(3HB-co-4HB)中の3HB成分、4HB成分の比率及び厚さを変えて調製することで簡単に生理活性物質の放出率を制御することができる。また、本発明の組成物は工業的生産も容易である。

フロントページの続き

(72)発明者 飯沼 勝春
神奈川県小田原市栢山788 明治製菓株式会社薬品技術研究所内
(72)発明者 友沢 孝
東京都新宿区西新宿一丁目25番1号 大成建設株式会社内

(72)発明者 斎藤 祐二
東京都新宿区西新宿一丁目25番1号 大成建設株式会社内
(72)発明者 伊藤 雅子
東京都新宿区西新宿一丁目25番1号 大成建設株式会社内